

Кисотно-каталитическая перегруппировка 7-метил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов в 2-ацетил-3,4-дигидропираны

Скитальцева Е.В., Зорина Н.В., Бидусенко И.А.

Иркутский институт химии, ул. Фаворского, 1. Факс: +73952419346; тел: +73952511926;
E-mail: secreetcherry@mail.ru

7-Метил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октаны (продукты одnoreакторной диастереоселективной сборки из кетонов и ацетиленов) под действием кислот перегруппировываются в диастеремерно чистые 2-ацетил-3,4-дигидропираны, которые также могут быть получены одnoreакторно непосредственно из кетонов и ацетиленов

Введение

Скелет функционализированных дигидропиранов является структурной единицей многих природных соединений таких как углеводы, алкалоиды, антибиотики и феромоны¹. Как правило, такие дигидропираны синтезируются многостадийно путем анионной², катионной³ или радикальной⁴ циклизации, циклоприсоединением по гетерореакции Дильса-Альдера⁵, диоксановой перегруппировкой Кляйзена⁶, либо реакцией метатезиса эфиров енолов⁷. В этой работе, мы осуществили одnoreакторную сборку функционализированных 3,4-дигидропиранов из простых и доступных исходных материалов (кетон и ацетилен) с высоким выходом.

Недавно, мы нашли⁸, что алкиларилкетоны **1** реагируют с ацетиленом в суперосновной системе МОН/ДМСО (М = К, Cs, 80 °С, 1 ч, начальное давление ацетиленов 12-14 атм), образуя, вместо ожидаемых ацетиленовых спиртов (классическая реакция Фаворского)⁹, в качестве единственного продукта – 7-метил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]-октаны **2** – аналоги хорошо известного феромона насекомых фронтина¹⁰, с препаративными выходами до 86% (схема 1).

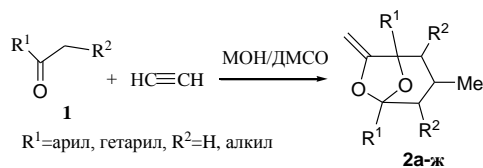


Схема 1. Одnoreакторная сборка 7-метил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов из кетонов и ацетиленов

Результаты и обсуждение

В этой работе мы сообщаем, что в присутствии следовых количеств кислот (CF_3COOH , HCl , H_2SO_4) при комнатной температуре бициклооктаны **2а-ж** перегруппировываются мгновенно и полностью в замещенные 2-ацетил-3,4-дигидропираны **3а-ж** (схема 2).

Например, при добавлении 10 моль% CF_3COOH к раствору бициклооктанов **2а-ж** (0.2 ммоль в 2 мл Et_2O , CHCl_3 , бензол или *n*-гексан), перегруппировка длится несколько секунд, препаративный выход

3,4-дигидропиранов **3а-ж** (после колонной хроматографии) достигает 93% (Таблица 1).

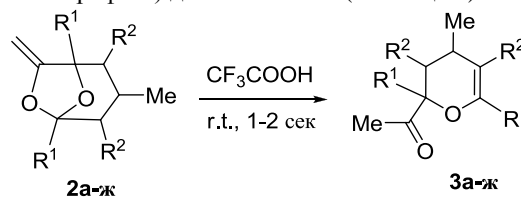


Схема 2. Перегруппировка 7-метил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов в 2-ацетил-3,4-дигидропираны

Структура дигидропиранов **3а-ж** однозначно доказана данными рентгено-структурного анализа соединения **3ж** как типичного представителя этой серии соединений (Рис. 1).

Важной особенностью последовательности $2 \rightarrow 3$ является ее диастереоселективность, которая предопределена диастереоселективностью сборки бициклооктанов **2** (Схема 1). Действительно, эти соединения образуются в виде одного диастереомера⁸. Следовательно, дигидропираны **3а-ж** сохраняют стереохимию своих предшественников **2**: в их ЯМР спектрах ^1H и ^{13}C присутствуют сигналы только одного диастереомера (удвоения сигналов не наблюдается).

Перегруппировка, по-видимому, имеет синхронный характер и включает присоединение протона к двойной связи, трансформацию образующегося карбокатиона в ацетильную группу с разрывом одного из циклов по связи С-О и образованием протонированного дигидропирана, выброс протона из которого завершает процесс перегруппировки (схема 3).

Важным моментом является тот факт, что этот простой диастереоселективный синтез 2-ацетил-3,4-дигидропиранов **3а-ж** можно осуществить непосредственно из кетонов **1а-ж** и ацетиленов (без выделения и очистки бициклооктанов **2а-ж**): кетоны сначала обрабатываются ацетиленом в системе КОН/ДМСО, а затем, после экстракции сырого продукта, хлористым водородом. Например, дигидропиран **3а** был получен из ацетофенона **1а** и ацетиленов с препаративным выходом 63% (Схема 4).

Табл. 1. 2-Ацетил-3,4-дигидропираны **3а-ж** – продукты перегруппировки 7-метил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов **2а-ж**

Бициклооктан 2	Дигидропиран 3	Выход 3 , %
		88
		87
		86
		90
		91
		90
		93

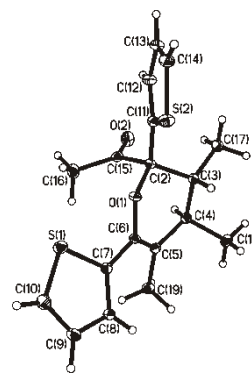


Рис. 1. Рентгено-структурный анализ 3,4-дигидропирана **3ж**.

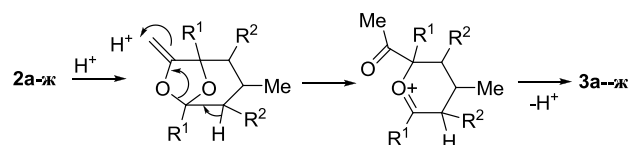


Схема 3. Вероятная схема согласованной перегруппировки бициклооктанов **2а-ж** в дигидропираны **3а-ж**.

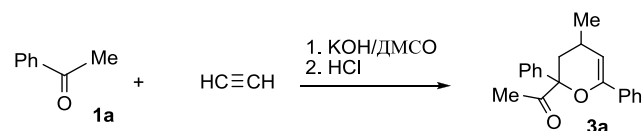


Схема 4. Прямой синтез 3,4-дигидропиранов из кетонов и ацетилена

Таким образом, был найден диастереоселективный синтез 2,6-диарил(гетарил)-2-ацетил-3,4-дигидропиранов путем кислотно-каталитической перегруппировки 7-метил-6,8-диокса-бицикло[3.2.1]октанов из легко доступных кетонов и ацетилена. Показано, что синтез может быть реализован одnoreакторно непосредственно из кетонов и ацетилена.

Экспериментальная часть

К раствору 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октана **2а-ж** (0.2 ммоль в 2 мл CHCl_3) добавляется при комнатной температуре 10 моль% CF_3COOH . Реакционную смесь выливают на основной (pH = 8.25) Al_2O_3 (3.0 г), и растворитель испаряют. Чистые дигидропираны **3а-ж** выделяют колоночной хроматографией (Al_2O_3 , элюент – гексан).

Библиографический список

- 1 а) Liu R. H., Zhang W. D., Gu Z. B., Zhang C., Su J., Xu X. K. // Nat. Prod. Res. **2006**, 20, 866-870; б) Shoji M., Hayashi Y. // Eur. J. Org. Chem. **2007**, 3783-3800; в) Kumar S., Malachowski W. P., DuHadaway J. B., LaLonde J. M., Carroll P. J., Jaller D., Metz R., Prendergast G. C., Muller A. J. // J. Med. Chem. **2008**, 51, 1706-1718; г) Yoo N. H., Jang D. S., Yoo J. L., Lee Y. M., Kim Y. S., Cho J.-H., Kim J. S. // J. Nat. Prod. **2008**, 71, 713-716.
- 2 а) Mandai T., Ueda M., Kashiwagi K., Kawada M., Tsuji J., // Tetrahedron Lett. **1993**, 34, 111-114; б) Burke S. D., Jung K. W., Phillips J. R., Perri R. E. // Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 703-706; в) Stamos D. P., Kishi Y. // Tetrahedron Lett. **1996**, 37, 8643-8646.

- 3 a) Nicolaou K. C., Prasad C. V. C., Somers P. K., Hwang C.-K. // J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 5335-5340; б) Semeyn C., Blaauw R. H., Hiemstra H., Speckamp W. N. // J. Org. Chem. **1997**, 62, 3426-3427.
- 4 a) Kim S., Fuchs P. L. // J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 9864-9865; б) Burke S. D., Rancourt J. // J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 2335-2336; в) Esch P. M., Hiemstra H., de Boer R. F., Speckamp W. N. // Tetrahedron **1992**, 48, 4659-4676.
- 5 a) Danishefsky S. J., Selnick H. G., Zelle R. E., DeNinno M. P. // J. Am. Chem. Soc. **1988**, 110, 4368-4378; б) Lubineau A., Auge' J., Lubin N. // Tetrahedron **1993**, 49, 4639-4650.
- 6 a) Burke S. D., Armistead D. M., Schoenen F. J. // J. Org. Chem. **1984**, 49, 4320-4322; б) Burke S. D., Armistead D. M., Schoenen F. J., Fevig J. M. // Tetrahedron **1986**, 42, 2787-2801.
- 7 Ireland R. E., Meissner R. S., Rizzacasa M. A., // J. Am. Chem. Soc. **1993**, 115, 7166-7172; б) Hattori K., Yamamoto H. // Tetrahedron **1994**, 50, 3099-3112.
- 8 Trofimov B. A., Schmidt E. Yu., Ushakov I. A., Mikhaleva A. I., Zorina N. V., Protsuk N. I., Senotrusova E. Yu., Skital'tseva E. V., Kazheva O. N., Alexandrov G. G., Dyachenko O. A. // Eur. J. Org. Chem. **2009**, 5142-5145.
- 9 a) Favorsky A. E. // Zh. Ross. Khim. Obshchestva 1885, 17, 143;. б) Trofimov B. A. // Curr. Org. Chem. **2002**, 6, 1121-1162.
- 10 a) Perrin T. E., Rasmussen L. E. L., Gunawardena R., Rasmussen R. A. // J. Chem. Ecol. **1996**, 22, 207-221; б) Rasmussen L. E. L., Riddle H. S., Krishnamurthy V. // Nature **2002**, 415, 975-976; в) Yus M., Ramon D. J., Prieto O. // Eur. J. Org. Chem. **2003**, 2745-2748.